Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität im Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. K e e s e r).

Ueber die Beeinflussung der Cholinesterase durch Arzneimittel

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

vorgelegt von

R U D O L F K A R K
Zahnarzt
aus Pinneberg (Holst.)

Hamburg 1938

Berichterstatter: Professor Dr. K e e s e r.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

Druck: C. Kakerbeck & Co., Hamburg 11, Deichstraße 50

Das Ferment Cholinesterase hat die Aufgabe, die Bildung und den Zerfall des Acetylcholins in unserem Körper zu regeln (1). Dementsprechend findet es sich in allen Gewebssäften mit Ausnahme der Cerebrospinalflüssigkeit.

Die Konzentration der Cholinesterase ist nicht überall gleich hoch; so ist sie z. B. in den Blutkörperchen höher als im Plasma. Bei akuten schweren Blutungen nimmt der Gehalt des Blutes an Cholinesterase erheblich ab, besonders dann, wenn eine Herzinsuffizienz auftritt, und zwar stärker als der Verminderung der Zahl der Blutkörperchen entspricht. Nach Aufhören der Blutung erfolgt jedoch auffallend schnell eine Zunahme des Ferments (2).

Nach Lehnartz (3) nimmt der Gehalt des Blutes an Esterase bei schweren Muskelerkrankungen ab, während weder nach Mc.George und Murray (4) noch nach Krüger und Säker (5) bei den verschiedenen Erkrankungen und insbesondere bei Myasthenie die Spaltungsfähigkeit des Blutes Acetylcholin gegenüber verändert ist.

Der Esterasegehalt des Blutes ist bei den verschiedenen Tierarten und ebenso bei den verschiedenen Individuen derselben Gattung unterschiedlich. Ebenso ist bei demselben Individuum der Esterasegehalt nicht konstant. Am höchsten ist er beim Menschen, dann folgen Schwein, Rind, Hund, Pferd, Kaninchen, Frosch, Katze und Meerschweinchen (6, 7). Diejenigen Tiere, deren Blut den größten Esterasegehalt aufweist, sind den pharmakologischen Wirkungen des Acetylcholins gegenüber am wenigsten empfindlich. Dementsprechend ist auch der Mensch dem Acetylcholin gegenüber sehr resistent. Toxische Wirkungen treten auf nach der Injektion von 90—140 mg Acetylcholin in der Minute (8). Die regelmäßige tägliche Zufuhr von Acetylcholin vermag die Aktivität der Cholinesterase nicht zu beeinflussen (9); dagegen gelingt es, sie medikamentös zu verändern.

Acetylcholin überträgt den kontraktionsauslösenden Reiz vom terminalen Reticulum auf den quergestreiften Muskel (5). Daher ist es verständlich, daß die Konzentration der Cholinesterase dort am höchsten ist, wo sich die motorischen Endplatten im Muskel befinden (3). Die Wirkung des Acetylcholins entspricht einer Reizung der parasympathischen Nerven. Seine Bildung im Gewebe erfolgt stets in einem Umfang, der durch den jeweiligen Tätigkeitszustand des betreffenden Organs und die mit der verstärkten Tätigkeit verbundene bessere Durchblutung bedingt wird (10). Da es bereits im Augenblick seiner Entstehung durch die Cholinesterase wieder zerstört wird, ist seine Wirkung außerordentlich flüchtig.

Die nachstehenden Untersuchungen wurden unter Berücksichtigung der großen physiologischen Bedeutung des Acetylcholins mit dem Ziele durchgeführt, ob unter dem Einfluß von Arzneimitteln die Cholinesterase aktiviert oder gehemmt und dadurch der Ablauf von Funktionen beeinflußt werden kann. Bekannt ist bereits, daß die Cholinesterase durch Physostigmin und noch stärker durch Prostigmin gehemmt wird.

Bei unseren Untersuchungen bestimmten wir die Aktivität der Cholinesterase in Anlehnung an eine Methodik, die von Hall und Lucas (Journ. of Pharmacol. Vol. 59, 1937) angegeben worden ist.

Zu 10 ccm frisch gekochten dest. Wassers wird in einem 75 ccm fassenden Reagenzglas 1 ccm einer Lösung von Acetylcholinbromid (= 25 mg Acetylcholin) hinzugefügt. Diese Lösung wird auf 37.5 ^{0} erwärmt und durch kohlensäurefreie 1/25 n Natronlauge auf einen pH = 8,0 eingestellt, nachdem ihr zwei Tropfen einer 0,04 prozentigen Lösung von Kresolrot als Indikator beigegeben waren. Die Ansätze befinden sich während der Dauer des Versuches (2 Stunden) in einem elektrisch geheizten Glasthermostaten bei einer Temperatur von 37,5 ^{0} C. Nach Zusatz von 0,5 ccm Serum wird der pH wieder auf 8,0 eingestellt und anschließend alle 20 Minuten soviel n/25 Natronlauge hinzugefügt, wie zur Erreichung des pH 8,0 nötig ist. Als Kontrolle findet eine Phosphatpufferlösung vom pH = 8,0 Verwendung, der ebenfalls zwei Tropfen Kresolrot als Indikator zugesetzt werden. Auf diese Weise wird geprüft, wieviel Essigsäure durch Spaltung des Acetylcholins in den einzelnen Versuchsabschnitten in Freiheit gesetzt worden ist, und man erhält auf diese Weise einen Einblick in die Aktivität der Esterase.

Zu den genannten Ansätzen wurden die nachstehend aufgeführten Arzneimittel in solchen Mengen hinzugefügt, daß sie in den ebenfalls unten aufgeführten Konzentrationen in den An-

sätzen enthalten waren. Das Ergebnis der vorgenommenen Versuche zeigt qualitativ die nachstehende Tabelle.

Geprüfte Substanz:	Konz. mg% ig	Ergebnis:
Glutathion	20	geringe Förderung
Glutathion	50	deutliche Förderung
Redoxon	20	wirkungslos
Sympatol	20	Förderung
Sympatol	50	deutliche Förderung
Natriumnitrit	25	wirkungslos
Pilocarpin	25	deutliche Förderung
Coffein	25	wirkungslos
Atropin	15	deutliche Hemmung
Atropin	25	starke Hemmung
Alkohol	400	wirkungslos
Physostigmin	10	sehr starke Hemmung
Fruchtzucker	25	wirkungslos
Traubenzucker	25	wirkungslos
l-Apfelsäure	50	wirkungslos
rac. Apfelsäure	50	wirkungslos
Alival	50	wirkungslos
Aethylnitrat	10	wirkungslos
Aethylnitrat	50	wirkungslos
Aethylnitrat	100	wirkungslos
Aethylnitrat	250	wirkungslos
Aethylnitrat	500	wirkungslos
Morphin	25	wirkungslos
Cocain	25	Hemmung
Dijodtyrosin	25	wirkungslos
Tyramin	25	wirkungslos
Elityran	0,5 ccm i. A.	wirkungslos
Radiumemanation	5 000 Einh. i. A.	wirkungslos
Radiumemanation	100 000 Einh. i. A.	wirkungslos
Dimethyl-guanidin-chlorhydrat		wirkungslos
Ephedrin	25	wirkungslos
Prostigmin	5	starke Hemmung
Natriumnitrit + Pilocarpin	25	starke Förderung
	25	wie Pilocarpin allein

Geprüfte Substanz:	Konz. mg% ig	Ergebnis:
Pilocarpin +	25	Atropinhemmung
Atropin	20	bleibt bestehen

Aus den Versuchen ergab sich somit, daß Cholinesterase mehr oder weniger stark aktiviert wurde durch Glutathion, Sympatol, Pilocarpin; —

durch Atropin, Physostigmin, Prostigmin und Cocain wurde sie gehemmt,

während sich Redoxon, Natriumnitrit, Coffein, Alkohol, Fruchtzucker, Traubenzucker, l- und rac. Apfelsäure, Alival, Aethylnitrat, Morphin, Dijodtyrosin, Tyramin, Elityran, Radiumemanation, Dimethyl-guanidin-chlorhydrat und Ephedrin als wirkungslos erwiesen.

LITERATURNACHWEIS.

1. Ammon-Dirschel: Fermente, Hormone, Vitamine und die Beziehungen dieser Wirkstoffe zueinander. (Georg Thieme Verlag, Leipzig 1938).
2. Vérebély jr., T. v.: Klin. Wochenschrift 1937, **I.** 851-853.
3. Lehnartz: Einführung in die chem. Physiologie (Springer, Berlin 1937).
4. Mc. George und D. Murray: The Lancet, **232** No. 5915 S. 69—72.
5. E. Krüger, G. Säker: Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde **146**, 157 (1938).
6. O. Galehr und F. Plattner: Archiv f. d. ges. Physiol. **218**, 488 u. 506 (1928).
7. F. Plattner und R. Bauer: Archiv f. d. ges. Physiol. **220**, 180 (1928).
8. Ellis, L. B. und S. Weiß: Journ. of Pharmacol. **44**, 235 (1932).
9. Hall, G. E. und G. H. Ettinger: Journ. of Pharmacol. **59**, 29—33 (1937).
10. J. H. Gaddum: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. Verlag Georg Thieme, Leipzig (1936).

Ich danke Herrn Professor Dr. Keeser für die Überlassung des Themas und möchte ihm und Fräulein Zabel noch meinen besonderen Dank für die liebenswürdigen Anweisungen aussprechen.

LEBENSLAUF.

Ich wurde am 9. Oktober 1906 in Ölixdorf (Holstein) als Sohn des Rentners Hermann C. Kark geboren. Ostern 1927 bestand ich die Reifeprüfung am Realgymnasium in Itzehoe. Dann machte ich eine zweijährige kaufmännische Lehrzeit in einem Hamburger Exportgeschäft durch und war ein weiteres Jahr kaufmännischer Angestellter. Ostern 1930 begann ich das zahnmedizinische Studium in Freiburg. Dort blieb ich acht Semester und erhielt am 15. Juni 1934 die zahnärztliche Approbation. Bis zum 1. April 1935 war ich als Vertreter in verschiedenen Praxen tätig, dann übernahm ich in Pinneberg eine verwaiste Praxis, die ich jetzt noch führe.